

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-112556

(43)Date of publication of application : 14.05.1991

(51)Int.Cl. A61L 15/44

(21)Application number : 01-250951 (71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 27.09.1989 (72)Inventor : KISHI TAKASHI

(54) APPLICATION AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To improve the properties of application on a skin by using a (meth) acrylic ester polymer as a main adhesive, and applying a chemical crosslinking on at least a part of the polymer, and specifying the glass transition temperature, the holding force value and the adhesion value of the adhesive layer after crosslinking.

H / F > 0.3 (F / g) (1)
F > 200 (g)

CONSTITUTION: An application agent is prepared such that an adhesive layer containing an adhesive and a drug is formed on a backing support, the adhesive consists mainly of a (meth)acrylic ester polymer, and chemical crosslinking is applied on at least a part of the polymer. The glass transition temperature (Tg) of the adhesive after crosslinking is below -71°C, and a holding force value (H) and an adhesion value (F) of the adhesive layer satisfy a relation of a formula (I). In this case, by adding a softening agent having a Tg reducing effect on the (meth)acrylic ester polymer having Tg of -71°C or higher, an adhesive having Tg of -71°C or lower is prepared.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

BEST AVAILABLE COPY

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報(A) 平3-112556

⑬Int.CI.

A 61 L 15/44

識別記号

序内整理番号

⑭公開 平成3年(1991)5月14日

6779-4C A 61 L 15/03

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全10頁)

⑮発明の名称 貼付剤

⑯特 願 平1-250951

⑰出 願 平1(1989)9月27日

⑱発明者 岸 高 司 兵庫県伊丹市尾根字官田2番地の7

⑲出願人 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

明細書

1. 発明の名前

貼付剤

2. 特許請求の範囲

1. 粘着剤と薬剤とを含有する粘着剤層が、真打支持体上に設けられている貼付剤において、

該粘着剤は、(メタ)アクリル酸エチルポリマーから主として構成され、該ポリマーの少なくとも一部に化学的架橋が施されており、架橋後の粘着剤のガラス転移温度(T_g)が-71°C以下であり、

該粘着剤層の保持力値(Η)および粘着力値(Π)は以下の式および式の関係を満足する貼付剤。

$$H/F > 0.3 (\text{秒}/\text{s}) \cdots 2$$

$$\Pi > 200 (\text{g}) \cdots 3$$

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、多量の薬剤が溶解され、そして薬剤の放出性が高い粘着剤層が設けられた貼付剤に関する。この貼付剤の粘着剤層は、皮膚への貼付性に優れ、粘着力および柔軟性のバランスが良好で

ある。

(従来の技術)

薬剤を含有する粘着剤の粘着力を利用して皮膚に貼付し、薬剤の効力を発現させる貼付剤は、以前から多く提案されている。この種の貼付剤は、一般に、裏打支持体層と、粘着剤および薬剤を含有する粘着剤層とから構成される。薬剤は、粘着剤層に、溶解状態、分散状態、マイクロカプセル化された分散状態、隔壁容器中に封入された状態などで存在する。このような貼付剤の例には、抗炎症性コルチコステロイドおよび特定のアクリル系共重合体を含有する接着層と基材とからなる皮膚疾患治療貼付剤(特公昭52-18813号公報、培人社)、抗炎症性ステロイドおよびアクリル系共重合体を含有する感正接着性材料を、不透湿性支持体フィルム上に形成した接着テープ(特公昭52-1403号公報、イータイ・リリー社)、基打部材および低圧接着剤層を有し、さらに強制貯蔵層が設けられた医薬包帯(特公昭54-15566号公報、ステップン・デビット・ゴールドペイ)、特定のアグ

リル酸エカルチル共重合物を主体とする高分子含有接着剤層と保持体とを構成要素とする医療部材（特開昭56-15412号、日東電工社）、およびガラス転移温度(T_g)が-70°C~-10°Cの重合物およびプロパチルニトロートを含む接着剤を保持体上に形成してなる医療製剤（特開昭51-183714号公報、日東電工社）が挙げられる。

しかしながら、これらの貼付剤で用いられている接着剤の物理的性質は、他の通常の接着テープ（例えば、一般の文具テープ、包装用テープ、接着ビニルなどのプラスチックテープ、工業用テープ）に用いられる接着剤と全く変わらない。例えば、この種の接着剤のガラス転移温度(T_g)は、ほぼ-10°C~-15°Cの範囲である。この範囲をはずれるガラス転移温度(T_g)をもった接着剤は、接着性や保持性などの点で、実用に供し得ないと考えられている。しかし、この範囲の T_g を有する接着剤は、一般に薬剤との相溶性が悪いため充分な量の薬剤を含有し得ない。多量の薬剤を接着剤中に含有させようと試みても、この接着剤は薬剤を充

分に溶解し得ない。溶解した少量の薬剤も接着剤中に移行・拡散されにくい。それゆえ、接着剤層の薬剤放出性は低く、薬剤が皮膚面に到達して皮膚に吸収される割合が小さい。従って、このような接着剤層を有する貼付剤を皮膚に適用しても、充分な薬効が得られない。また、例えば、麻打支持体上に形成された接着剤層の表面に薬剤を塗布または噴霧する貼付剤製造工程を採用する場合、この接着剤層が薬剤を充分に吸収し得ない。それゆえ、接着剤層の表面に貯留された薬剤が、接着剤の表面接着性を低下させる。また、得られた貼付剤を人体皮膚に貼付したとき、表面に存在する大量の薬剤のために、異常な張力を見するおそれもある。さらに、この接着剤層は軟らかさに乏しいため、得られた貼付剤は、皮膚への馴染みが少なく、付着性が悪い。従って、この貼付剤を人体の皮膚に貼付すると、貼付剤の周辺部にて浮き上がり現象（すなわち、剥がれ）が生じる。この現象は、貼付剤の張力低下につながる。

（発明が解決しようとする問題点）

本発明は上記既来の問題点を解決するものであり、その目的は、多量の薬剤が溶解され、そして薬剤の放出性が高い接着剤層を有し、しかも皮膚への馴染みが良好であり、付着性に優れる貼付剤を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、接着性および柔軟性のバランスが良好な接着剤層を有する貼付剤を提供することにある。

（問題点を解決するための手段）

本発明は、これまで使用されていなかったガラス転移温度(T_g)が-71°C以下の接着剤を用いることにより、接着剤と薬剤との相溶性が著しく向上し多量の薬剤が接着剤層に溶解され得る；接着剤層に溶解された薬剤は、移行・拡散しやすいため高い放出性を有する；この接着剤層は皮膚への馴染みが良好であり、接着性や付着性に優れる（例えば、皮膚を伸びらじみしても、貼付剤がずれにくい）；そして、化学架橋手段によってこの接着剤層を構成するポリマーの少なくとも一部に架橋を施すことにより、 T_g の低い接着剤を用いる欠点が改善され、接着剤層の接着性および柔軟性のバ

ランスが維持される；との発明者の知見に基づいて完成された。

本発明の貼付剤は、接着剤と薬剤とを含有する接着剤層が、麻打支持体上に設けられている貼付剤において、該接着剤は、（メタ）アクリル酸エカルチルポリマーから主として構成され、該ポリマーの少なくとも一部に化学的架橋が施されており、架橋後の接着剤のガラス転移温度(T_g)が-71°C以下であり、該接着剤層の保持力値(H)および粘着力値(F)は以下の式および式の関係を満足し、そのことにより上記目的が達成される。

$$H/F > 0.1 (\text{分}/\text{s}) \cdots a$$

$$F > 100 (\text{g}) \cdots b$$

ただし、接着剤層の保持力値(H)および粘着力値(F)は、以下のようにして測定される。

保持力値(H)

次の条件を用いたこと以外は、JIS-Z-0237に従って、接着剤層の保持力値(H)を測定する。

試料の大きさ：幅25±0.5mm

試験板への試料の貼付面積：25mm×25mm

吊り下げ荷重：1000 g

試験中の温度：10±1 °C

測定値：荷重を加えてから、試料の貼付部分が“ズレ”によって外れ、そして荷重が落下するまでの時間(秒)を保持力値(秒)とする。

粘着力値(F)

次の条件を用いたこと以外は、JIS-Z-0237に従って、粘着剤の粘着力値(F)を試験する。

試料の大きさ：幅25±0.5mm

試験中の温度：23±2 °C

測定値：引きはがしがなされる荷重の \pm (グラム)で表示する。

上記粘着剤は、(メタ)アクリル酸アルキルポリマーから主として構成される。粘着剤の粘着剤としては、一般に、低刺激性または無刺激性、皮膚への粘着性、耐劣化性、多くの溶剤との相溶性、成形容易性などに優れているため、アクリル系化合物が最適と考えられている。

ガラス転移温度(T_g)が-71°C以下の粘着剤を得るには、 T_g が-71°C以下の上記(メタ)アクリル

酸アルキルエステルポリマーを用いることがまず考えられる。しかし、実際には、 T_g が-71°Cを越える上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルポリマーに、 T_g 低下効果を有する軟化剤(T_g 低下剤)などを添加することにより、 T_g が-71°C以下の粘着剤が製造される。得られる粘着剤の物性を維持するべく、この T_g 低下剤の添加量を少なくするために、 T_g が-71°C以上であっても-71°Cに近い(メタ)アクリル酸アルキルエステルポリマーが用いられる。なお、本発明で規定される T_g は、JISK-7131-1987に基づいてDSC法により測定されたものである。

上記ポリマーの構成成分としては、(メタ)アクリル酸エチルが用いられる。アクリル酸アルキルニスチルは、ニステル残基として、炭素原子数が4~9の直鎖状アルキル基を有するニステル、および炭素原子数が6~9の非環状の分枝状アルキル基を有するエチルなどが適している。また、メタクリル酸アルキルニスチルには、炭素原子数が10~12の直鎖状アルキル基を有するエテ

ルが好ましい。これらのアクリル酸アルキルエチルおよびメタクリル酸アルキルエチルは、ポリマー全體の70重量%以上を構成するのが好ましい。また、このアクリル酸アルキルエチルおよびメタクリル酸アルキルエチルのみから構成されるポリマーの T_g は、少なくとも-50°C以下であることが好ましい。

上記粘着剤で用いられるアクリル酸エチルポリマーのエチル残基としては、n-プロピル、n-ブチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-エチルヘキシル、イソオクチル、n-ノニル、イソノニルなどが挙げられる。メタクリル酸エチルポリマーのエチル残基としては、n-デシル、n-ドデシル、n-テトラデシルなどがある。

このポリマーの少なくとも一部に化学的架橋を施す手段には、例えば、少なくとも一部にカルボキシル基を有するポリマーを用い、このポリマーに対し、2倍以上のイオン性金属の塩を添加して、カルボキシル基同士を架橋させることが挙げられる。この方法を行うために、アクリル酸アル

キルエチルおよび/またはメタクリル酸アルキルエチルを単独または共重合させてポリマーを合成する際に、カルボキシル基または脱水物基を含有する共重合可能なモノマーが、上記エチルに少量割合で添加される。そして、これらのモノマーの重合後、得られたポリマーに、2倍以上のイオン性金属の塩(好ましくは、10⁻⁵以上の解離定数を有する有機酸の金属塩)が添加され、架橋がなされる。この共重合可能なモノマーには、例えば、アクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、フマル酸、マレイン酸、半エチル化マレイン酸、縮水アレイン酸がある。また、2倍以上のイオン性金属には、例えば、マグネシウム、カルシウム、硫酸、チタン、鉛などがある。また、このイオン性金属の塩としては、例えば、ラウリン酸マグネシウム、オレイン酸カルシウム、硬脂酸亜鉛が挙げられる。

このような化学的架橋を施す他の手段には、(1)少なくとも一部にカルボキシル基を有するポリマーを用い、カルボキシル基間を多官能性イソシ

アキート化合物で架橋させる方法；(II)ポリマー分子に-O基を導入し、この-O基を多官能性イソシアネート化合物で架橋させる方法；および(III)ポリマー分子にグリシジル基を導入し、このグリシジル基を非第3級アミンを用いて架橋させる方法などがある。(メタ)アクリル酸アルキルエスチルの重合中にて、多官能性の(メタ)アクリル酸エスチル類を0.3モル%以下の量で加えて共重合させ、わずかに架橋させる方法も使用可能である。これらの方法と、上記のイオン性金属を用いる架橋方法と併用するのが有効となる。

粘着剤のT_gを-71℃以下に調節するために添加されるT_g低下剤には、(メタ)アクリル酸アルキルエスチルポリマーと相溶性のある軟化剤(または耐候性タツキファイバー)、液状可塑剤などが用いられる。このT_g低下剤には、例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレートのようなフタル酸エスチル系可塑剤；ジブチルセバケートのようなセバチン酸エスチル系可塑剤；ジオクチルアジベートのようなアジビン酸エスチル系可塑剤；

トリブチルキスフェートのようなリシン酸エスチル系可塑剤；オリーブ油、綿実油のような植物油；ミリスチン酸イソプロピルやクエン酸トリエチルのようなエステル系液状可塑剤；およびエステルガムのようなタツキファイバー類などがある。また、(メタ)アクリル酸エスチルオリゴマーのような液状ポリマーも、(メタ)アクリル酸アルキルエスチルポリマーのT_gを低下させるT_g低下剤として作用する。

また、粘着剤には、必要に応じて、充填剤、潤滑剤、移行促進剤および吸収促進剤、界面活性剤、老化防止剤、安定化剤、染料または顔料などが添加されてもよい。

充填剤は、粘着剤のT_gを大きく変えることなく、その物性(例えば、粘着剤の软らかさ、粘着性など)を強調するために加えられる。この充填剤は、強強性充填剤と非強強性充填剤、繊維質充填剤と非繊維質充填剤、そして無機質充填剤と有機質充填剤とに分けられる。充填剤は、目的に応じて、適量で用いられる。

本発明の粘着剤は、T_gが-71℃以下であるため、強れた強制移行効果および吸収効果を有するものの、この効果をさらに高めるために、薬剤移行および吸収促進剤が加えられる。また、薬剤による皮膚の強調を促進するために、界面活性剤が適量で用いられる。

老化防止剤や安定化剤は、ポリマー、薬剤や添加剤の老化防止および安定化のために、適量で用いられる。

さらに、粘着剤は(メタ)アクリル酸アルキルエスチル系ポリマーを主体とするものの、その物性を修正するために、全ポリマー成分の30%以下の量で、このポリマーに他のポリマー(例えば、ゴム成分)が添加されてもよい。

本発明の粘着剤層に加えられる薬剤には、例えば、鎮痛消炎剤、ステロイドホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、冠動脈強張剤、カルシウム拮抗剤、抗・殺菌剤、抗生素質剤、解熱剤、抗瘧剤、鎮痙剤、催眠剤、精神活力剤、精神安定剤、血压調整剤、利尿剤、ぜんそく剤、抗てんか

ん剤、ホルモン分泌促進剤、抗凝剤、結石溶解剤、利尿剤、ビタミン剤、血行促進剤、麻酔剤などが挙げられる。

裏打支持体層の支持体は、皮膚の伸びчивみに応じた柔軟性や伸長性を有し、さらに貼付日数(通常、1~3日程度)に耐えるシート状物質とされる。これには、プラスチックフィルムやスポンジシート、疊紋な織布、綿布、不織布、またはそれらの積層体が好ましい。支持体の素材には、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体(EVA)、軟質ポリ塩化ビニル、ポリブタジエン、ナイロン、ポリウレタン、ポリエステル、熱可塑性ポリマー共重合体などが用いられる。支持体の厚さは、フィルムでは0.03~0.3mm、スポンジシートや織布、端布、不織布では、0.3~3mmとされる。

本発明の貼付剤は、裏打支持体および粘着剤層を主体とし、粘着剤層の表面に剥離性保護紙またはシートを付着させて提供される。保護紙またはシートは適宜放熱処理が施される。

このようにして貼けられた粘着剤層の保持力は

(H)および粘着力値(F)は、上述のように、以下の式および式の関係を有する。

$$\begin{aligned} H/F > 0.1 \text{ (秒/ε)} &\cdots a \\ F > 100 \text{ (ε)} &\cdots b \end{aligned}$$

ここで、条件aは、粘着剤層に凝集破壊が生じないことを、そして条件bは、粘着剤層が充分な粘着力を有することを示す。粘着剤層の保持力値(H)および粘着力値(F)は、以下のようにして測定される：

(a) 保持力値(H)

次の条件を用いたこと以外は、JIS-Z-0337(保持力)に従って、粘着剤層の保持力値(H)を試験した。

試料の大きさ：幅25±0.5mm

試験板への試料の貼付面積：25mm×15mm

吊り下げ荷重：1000g

試験中の温度：10±1°C (加温)

測定値：荷重を加えてから、試料の貼付部分が“ズレ”によって外れ、そして荷重が落するまでの時間(秒)を保持力値(H)とする。但し、測

定は、19000秒(8時間)までとする。

(b) 粘着力値(F)

次の条件を用いたこと以外は、JIS-Z-0287(180度引きにがし法粘着力)に従って、粘着剤層の粘着力値(F)を試験した。

試料の大きさ：幅25±0.5mm

試験中の温度：23±2°C (室温)

測定値：引きはがしがなされる荷重のε(グラム)で表示する。

上記保持力値(H)および粘着力値(F)は、それぞれ、粘着剤層の凝集力および粘着力の基準となる。例えば、この保持力値(H)が低ければ、粘着剤層は凝集破壊を起こし易くなり、粘着力値(F)が低ければ、粘着剤層は皮膚への貼付に必要かつ充分な粘着力を有しなくなる。しかし、凝集力と粘着力とは互いに相関関係にあるため、粘着剤層の保持力値(H)および粘着力値(F)が一定以上の値を示しても、それが必ずしも実用に適するとは限らない。例えば、粘着剤層の保持力値(H)が高いほどを示しても、それがさらに高い粘着力値(F)

を有していれば、粘着剤は凝集破壊を起こす。逆に、粘着剤層の保持力値(H)が低くても、粘着力値(F)も同様に低ければ、粘着剤は凝集破壊を起こさない。このようなことから、粘着剤層が一定の粘着力を有するべく、上記の条件を設定し、そして粘着剤が凝集破壊を起こさない程度に粘着剤層の粘着力および凝集性のバランスを保つべく、上記の条件aを設定した。ここで、上記の条件aおよびbの数値は、その値を境として貼付剤の特性が著しく変わることを意味しない。しかし、少なくとも上記の条件aおよびbに適合する貼付剤は充分な粘着力を有し、かつ実用に耐えられないような凝集破壊を起こさない(すなわち、粘着性と凝集性のバランスに優れている)。

また、本発明の貼付剤を貼付けした後、剥離したときに、粘着剤層に凝集現象が生じるかどうかは、以下のように判定される。

まず、前述のように貼付剤の粘着力値を測定する際に、引き剥離された試験面に、層状または部分的に粘着剤が残留するかどうかを目視観察する。

粘着剤の量留程度により、粘着剤層の凝集破壊の程度を判定する。この方法にて、粘着剤層の凝集破壊が判別できないときは、次のようなチヨーク粉試験を適用する。すなわち、貼付剤を剥離した試験面上に、チヨーク粉(特に、着色チヨーク粉)をふりかけ、粉の付着状況を観察する。チヨーク粉が試験面に著しく付着する場合には、貼付剤の粘着剤層が凝集現象を起こしたと認められる。

このようにして得られた貼付剤において、上記化学処理後の粘着剤層に含まれる粘着剤は-71°C以下のガラス転移温度(Tg)を有するため、粘着剤層は多量の溶剤を溶解し得る。粘着剤層に溶解された溶剤は、移行・拡散しやすいため、深い吸出性も有する。これは、Tgの低い粘着剤中では、高分子が自由で活性に運動し得るためであると考えられる。このような低いTgの粘着剤を含有する粘着剤層は、柔軟であるため皮膚への馴染みが良好であり付着性に優れる。これは、この粘着剤を主として構成するポリマー分子やその集団が、セグメント単位で動き易くなるためであると推測さ

れる。それにより、ポリマー分子の運動の自由度が大きくなり、媒剤分子との相溶性が高まるうえに、皮膚との親和性が向上する。さらに、Tgの低下に伴って粘着剤の吸収力が低下するため、吸着力を維持するべく、化学架橋により、この粘着剤層を構成するポリマーの少なくとも一部に架橋が施される。それにより、吸着力の低下により粘着剤層に発生する種々の欠点（例えば、詰み出し、ずれ、糸引き、粘着剤の皮膚への残留）が改善される。また、架橋が施された箇所は、ポリマー全體の分子鎖の数に比べると、極めて僅か（例えば、分子鎖数百～数千に対し、架橋点が1点）であるため、ポリマー分子の運動が妨げられることはない。この架橋により、粘着剤のTgが著しく高くなることもない。その結果、媒剤溶解性や放出性、皮膚への親和性などを良好に保ちつつ、粘着性と吸着性のバランスが維持された粘着剤層が得られる。さらに、粘着剤および潤滑剤の組成や含有量と化学架橋剤とを選択することにより架橋密度を変えることができ、目的に応じた種々の異なる物性

を有する粘付剤が提供される。

（実験例）

以下に本発明の実施例について述べる。

実験例1

〔1-1〕ポリマーの合成

アクリル酸-*n*-エチルヘキシル（主モノマー）

154.0重量部

メタクリル酸（助剤モノマー） 4.0重量部

酢酸エチル 110重量部

n-ヘキサン 10重量部

上記処方を反応容器に仕込み、N₂気流中にて、60℃で8時間、70℃で8時間、そして系の過渡温度（約73℃）で8時間にわたり、各反応物を混合させた。反応容器には、重合触媒として、上記モノマーの全量の0.1モル%のアソビスイソブチロニトリルを、8回に分けて10時間以内に加えた。全反応時間14時間のうち、最後の5時間で攪拌および通気を行い、触媒を充分に分解させて、反応を完結させた。重合反応後、粘稠なポリマー溶液が得られた。このポリマー溶液の屈折粘度（トルス

ン透輝系）は1.844であり、そして Tgは約-93℃であった。

〔1-1〕粘着剤溶液の調製

〔1-1〕で得られたポリマー溶液に、この溶液のポリマー成分100重量部あたり、Tg低下剤としてリステン酸イソプロピル85重量部、および架橋化剤としてオレイン酸マグネシウムのエチルアルコール-*n*-ヘキサン1:1混合培養の4%溶液40部（オレイン酸マグネシウムは1.9部；これは、上記ポリマーのカルボキシル基1モルあたり、約0.09モルに相当する量である）を加えて、攪拌した。攪拌中にて架橋により堆積現象が生じるため、適当な粘度の溶液を得るべく過剰の酢酸エチルを追加し、34.8%の濃度および約25,000cpsの粘度を有する粘着剤溶液を調製した。この粘着剤のTg（乾燥後）は、-84℃であった。

この粘着剤溶液に薬剤を加えて粘着性増剤とし、裏打支持体上に一定厚さで塗布すれば、粘付剤が得られる。

〔1-3〕粘着剤の接着性・剥離試験

〔1-1〕で得られた粘着剤溶液を、20μm厚のポリエチレンフィルム上に、一定量（60μl）になるように塗布し、粘着シートを作製した。この粘着シートの粘着剤層を指先に貼付した後、剥離したとき、指先に残る粘着剤を調べた。その結果、指先には、粘着剤は全く残留しなかった。粘着剤は糸引き現象を生じず、また、指先が感じら粘着力も強力であった。この粘着シートを、人体皮膚に長時間（例えば、2日間）貼付した後、剥離しても、皮膚面には粘着剤の残留は認められなかった。

〔1-4〕粘着剤の粘付性試験

〔1-3〕で作製された粘着シートから、4cm×4cmの正方形の試験片を切り取り、各試料を人体の左右脚部、両上腕内部および外部、両大腿外部の計8箇所に貼付した。24時間後に、貼付した試料の状態を観察したところ、いずれの箇所でも“浮き”や“剥がれ”は全く認められなかった。試料周辺への粘着剤の詰み出し幅は、最大でも約2mm以下であった。この試料を剥す際に、人体は苦痛を感じなかった。また、試料の剥離後に、人体の

皮膚に粘着剤が残留することも認められなかった。

(1-5) 粘着剤の薬剤含有試験

(1-2)で得られた粘着剤溶液を複数個用意し、各粘着剤濃度が100重量部あたり、薬剤としてインダメタシン（抗炎症剤）の5%エチノール溶液を、薬剤濃度がとして2重量部、4重量部、6重量部…と2重量部間隔でそれぞれ添加し混合した。混合は、ディソルバー攪拌機で10分間以上攪拌することによりなされた。この混合物を、PETフィルムのような透明フィルム上に、乾燥後の厚さが60~80μmになるように流延し乾燥することにより、試験片を作製した。この試験片を、35°Cで7日間放置して、顯微鏡などにより薬剤結晶の析出状況を調べた。そして、薬剤結晶が析出しない最大の薬剤添加部数を求めた。最大部数は24重量部であった。この数値を、薬剤最大含有量として表1に示す。

(1-6) 粘着剤の薬剤放出性試験

(1-5)で求められた薬剤最大含有量を含む上記試験片から、直径6cmの円形の試験片を打ち抜く

た。打ち抜きは、この試験片の粘着剤層上に倒錐形保護紙を付着させた状態で行った。この試験片から倒錐形保護紙を剥して、ステルアルコール-水の混合溶媒（重量比：50:50）100mlに、35°Cにて8時間静置し浸せきさせた。その後、試験片を混合溶媒から取り出し、液体クロマトグラフィー法により、溶出された薬剤量を定量した。試験片に含有されていると計算される薬剤量に対する、抽出された薬剤量の割合(%)を、粘着剤の薬剤放出性の評価とした。抽出された薬剤量の割合は、77%であった。この結果を表2に示す。

(1-7) 粘着剤の保持力試験

(1-3)で得られた粘着シートから、幅25mmの試料を切り出し、次の条件を用いたこと以外は、JIS-Z-0237（保持力）に従って、粘着剤の保持力値(H)を試験した。但し、この粘着シートは、試料の裏打支持体間にPETテープを張り付けて、伸び品を防止し（裏面強化）、試験に供した。

試験板への試料の貼付面積：25mm×25mm

吊り下げる荷重：1000g

試験中の温度：30±1°C（加温）

測定値：荷重を加えてから、試料の貼付部分が“ズレ”によって外れ、そして荷重が落するまでの時間(秒)を保持力値(H)とする。保持力値は1127(秒)であった。この結果を表3に示す。

(1-8) 粘着剤の粘着力試験

(1-3)で得られた粘着シートから、幅25mmの試料を切り出し、次の条件を用いたこと以外は、JIS-Z-0237（180度引きはがし法粘着力）に従って、粘着剤の粘着力値(F)を試験した。但し、試料には、(1-7)と同様に裏面強化を施した。

試験中の温度：33±2°C（室温）

測定値：引き剝られる荷重のg(グラム)で表示する。粘着力値は、555(g/25mm)であった。

(1-7)の保持力試験およびこの粘着力試験でそれ得られた保持力値(H)および粘着力値(F)に基づいて、H/Fの値を算出した。H/Fは1.72であった。また、この粘着力試験で引き剝された後の粘着剤の剥離破壊状況について目視観察したところ、粘着剤の剥離破壊は認められなかった。

この結果を表3に示す。

比較例1-1

架橋化剤としてのオレイン酸マグネシウムを加えなかったこと以外は、実施例1の(1-1)および(1-3)と同様にして、ポリマー溶液を合成し粘着剤溶液を調製した。この粘着剤（乾燥後）のT_gは-86°Cであった。この粘着剤溶液を用いて、実施例1の(1-3)と同様の方法により、粘着シートを作製し粘着試験・再剥離試験を行った。その結果、柔軟となった粘着剤が指先に付着し（足引き現象）、指先表面に剥離破壊した粘着剤が残留した。

比較例1-2

実施例1の(1-1)と同様にして、ポリマー溶液を合成した。このポリマー溶液(T_g低下剤および架橋化剤が加えられていない；T_gは約-55°C)について、実施例1の(1-3)と同様の方法により、粘着剤の薬剤含有試験を行った。薬剤結晶が析出しない最大部数は14重量部であった。この数値を、薬剤最大含有量として表1に示す。

比較例1-3

実施例1の(1-1)と同様にして、ポリマー溶液を合成した。このポリマー溶液(T_g 低下剤および媒導化剤が加えられていない: T_g は約-53°C)について、実施例1の(1-6)と同様の方法により、比較例1-2で算出された薬剤最大含有量を参照して、粘着剤の薬剤放逐性試験を行った。抽出された調剤量の割合は51%であった。この結果を表2に示す。

比較例1-1

媒導化剤としてのオレイン酸マグネシウムを加えなかったこと以外は、実施例1の(1-1)および(1-2)と同様にして、ポリマー溶液を合成し粘着剤溶液を調製した。この粘着剤(乾燥後)の T_g は-68°Cであった。この粘着剤溶液を用いて、実施例1の(1-3)と同様の方法により、粘着シートを作製した。この粘着シートに対し、実施例1の(1-1)および(1-2)と同様の方法により、それぞれ保持力値(H)および粘着力値(F)を測定しそしてH/Fの値を算出した。保持力値は58(秒)であったものの、粘着力値は、粘着剤の凝集破壊のため、測定できなかった。この結果、H/Fは0.1以下であった。

このポリマー溶液の絶縁粘度(トルエン溶媒系)は1.729であり、そして T_g は約-65°Cであった。

(2-2) 粘着剤溶液の調製

(2-1)で得られたポリマー溶液に、この溶液のポリマー成分100重量部あたり、 T_g 低下剤としてジオクタフルクレート50重量部、および媒導化剤として樹脂酸亜鉛(これは、5重量%の亞鉛を含有している)の10%トルエン溶液27重量部(これは、上記ポリマーのカルボキシル基1セルあたり、並列の0.05セルに相当する量である)を加えて、攪拌した。搅拌中に塊状により増粘現象が生じるため、適当な粘度の溶液を得るために適量の酢酸ニチルを追加し、21.4%の濃度および約21,000cgsの粘度を有する粘着剤溶液を調製した。この粘着剤の T_g (乾燥後)は、-89°Cであった。

この粘着剤溶液に薬剤を加えて粘着性膏剤とし、裏打支持体上に一定厚で塗布すれば、貼付剤が得られる。

(2-3) 粘着剤の貼付圧着・再剥離試験

(2-2)で得られた粘着剤溶液を用いたこと以外は、

また、この粘着剤試験で引きはがしがなされた後の粘着剤の凝集破壊状況について目視観察したところ、粘着剤の凝集破壊が認められた。この結果を表3に示す。

実施例2

(2-1) ポリマーの合成

メタクリル酸- <i>n</i> -デシル	130.0 重量部
メタクリル酸- <i>n</i> -ドデシル	50.0 重量部
アクリル酸	1.0 重量部
酢酸エチル	30.0 重量部
ジ-ヘキサン	30.0 重量部
上記処方を反応容器に仕込み、N ₂ 気流中にて、40°Cで8時間、70°Cで8時間、そして系の通常温度(約74°C)で8時間にわたり、各反応物を混合させた。反応容器には、混合触媒として、上記モノマーの全量の0.4セル%の過酸化ラクロイルを、8回に分けて18時間以内に加えた。全反応時間24時間のうち、最後の6時間で攪拌および通流を行い、放熱を充分に分解させて、反応を完結させた。重合反応後、粘稠なポリマー溶液が得られた。こ	

実施例1の(1-1)と同様の方法により、粘着シートを作製し、粘着剤の貼付圧着・再剥離試験を行った。その結果、僅かに引引き現象が生じたものの、粘着シートを剥離後の指先には、粘着剤は全く残留しなかった。この粘着シートを、人体皮膚に長時間(例えば、2日間)貼付した後、剥離しても、皮膚面には粘着剤の残留は認められなかった。

(2-4) 粘着剤の貼付圧着試験

(2-3)で作製された粘着シートを用いたこと以外は、実施例1の(1-1)と同様の方法により、粘着剤の粘付性試験を行った。その結果、粘着シートを貼付したいずれの箇所でも“浮き”や“剥がれ”は全く認められなかった。試料周辺への粘着剤の拂き出し幅は、最大でも約3mm以下であった。この試料を剥す際に、皮膚が引っ張られるというよりも粘着シート自体が引き伸びられる状態で剥がれていたために、人体は苦痛を感じなかった。また、試料の剥離後に、人体の皮膚に粘着剤が残留することも認められなかった。

(2-5) 粘着剤の薬剤含有試験

(2-2)で得られた粘着剤溶液を用いたこと以外は、実施例1と同様の方法により、薬剤結晶が析出しない最大の部数を求めた。最大部数は22重量部であった。この数値を、薬剤最大含有量として表1に示す。

(2-6) 薬剤の薬剤放出性試験

(2-2)で得られた粘着剤溶液に対し、(2-5)で算出された薬剤最大含有量のインドメタシンを加えたこと以外は、実施例1と同様の方法により、粘着剤の薬剤放出性を評価した。抽出された薬剤量の割合は、80%であった。この結果を表2に示す。

(2-7) 粘着剤の保持力試験

(2-4)で得られた粘着シートを用いたこと以外は、実施例1と同様にして、粘着剤の保持力値(H)を測定した。保持力値は998(秒)であった。

(2-8) 粘着剤の粘着力試験

(2-4)で得られた粘着シートを用いたこと以外は、実施例1と同様にして、粘着剤の粘着力値(F)を測定した。粘着力値は750(g/cm²)であった。

(2-9) の保持力試験およびこの粘着力試験でそれ

ぞれ得られた保持力値(H)および粘着力値(F)に基づいて、H/Fの値を算出した。H/Fは1.33であった。また、この粘着力試験で引きはがしがなされた後の粘着剤の凝集破壊状況について目視観察したところ、粘着剤の凝集破壊は認められなかった。この結果を表3に示す。

比較例2-1

架橋化剤としての樹脂酸豆殼を加えなかったこと以外は、実施例2の(2-1)および(2-2)と同様にして、ポリマー溶液を合成し粘着剤溶液を調製した。この粘着剤溶液を用いて、実施例1の(1-3)と同様の方法により、粘着シートを作製し粘着試験・薬剤離脱試験を行った。その結果、糸状となつた粘着剤が首先に付着し(足引き現象)、粘着表面の全体にわたって凝集破壊した粘着剤が残留した。

比較例2-2

実施例2の(2-1)と同様にして、ポリマー溶液を合成した。このポリマー溶液(T_g低下剤および架橋化剤が加えられていない:T_gは約-65°C)について、実施例1の(1-6)と同様の方法により、比較例2-2で算出された薬剤最大含有量を参照して、粘着剤の薬剤放出性試験を行った。抽出された薬剤量の割合は85%であった。この結果を表2に示す。

いて、実施例1の(1-6)と同様の方法により、粘着剤の薬剤含有試験を行った。薬剤結晶が析出しない最大部数は10重量部であった。この数値を、薬剤最大含有量として表1に示す。

比較例2-3

実施例2の(2-1)と同様にして、ポリマー溶液を合成した。このポリマー溶液(T_g低下剤および架橋化剤が加えられていない:T_gは約-65°C)について、実施例1の(1-6)と同様の方法により、比較例2-2で算出された薬剤最大含有量を参照して、粘着剤の薬剤放出性試験を行った。抽出された薬剤量の割合は85%であった。この結果を表2に示す。

比較例2-4

架橋化剤としての樹脂酸豆殼を加えなかったこと以外は、実施例2の(2-1)および(2-2)と同様にして、ポリマー溶液を合成し粘着剤溶液を調製した。この粘着剤溶液を用いて、実施例1の(1-3)と同様の方法により、粘着シートを作製した。この粘着シートに対し、実施例1の(1-1)および(1-8)と同様の方法により、それぞれ粘着剤の保持力

値(H)および粘着力値(F)を測定しそしてH/Fの値を算出した。保持力値は41(秒)であったものの、粘着力値は、粘着剤の凝集破壊のため、測定できなかった。この結果、H/Fは0.1以下であった。また、この粘着力試験で引きはがしがなされた後の粘着剤の凝集破壊状況について目視観察したところ、粘着剤の凝集破壊が認められた。この結果を表3に示す。

(以下余白)

表 1

	実施例		比較例	
	1	2	1-2	2-2
最大剥離荷重 (重量部)	26	22	16	10

表 2

	実施例		比較例	
	1	2	1-3	2-3
油溶された 粘着剤量の割合 (%)	77	80	51	55

表 3

	保持力値 (H)	粘着力値 (F)	H/F	着葉現象
実施例1	1127	655	1.72	なし
実施例2	998	750	1.33	なし
比較例1-4	58	測定 できず	0.1° 以下	あり
比較例2-4	41	測定 できず	0.1° 以下	あり

一基準現象のため、実の粘着力が固定できなかつた。後の粘着力として、500以上(～1500)の値を用い、H/F値を決定した。

実施例および比較例から明らかのように、本実施例の貼付剤用粘着剤は、-71°C以下のガラス転移温度(T_g)を有するため、多量の薬剤を溶解し得るうえに、薬剤の放出性に優れている。この粘着剤は、皮膚への馴染みが良好であり、付着性に優れる。また、この粘着剤は、ポリマーの少なくとも一部に架橋が施されているため、粘着性と柔軟性のバランスに優れている。このことは、この粘着剤を含有する貼付剤の粘着力値(F)が200g以上であると共に、保持力値(H)と粘着力値(F)の比：H/F > 0.3であることから、証明される。それゆえ、粘着剤の粘着力・再剥離試験でも、引き現象や粘着剤の剥離への残留は認められない。また、この粘着剤から得られる貼付剤を人体に貼付しても粘着剤の滲み出しが少ない。貼付剤の“浮き”や“剥がれ”も見られない。これを人体の皮膚から剥す際には、人体は苦痛を感じない。しかも、貼付剤の剥離後には、人体の皮膚に粘着剤が残留することもない。

ガラス転移温度(T_g)が-71°Cを越える粘着剤は、

多量の薬剤を含有しない。しかも、薬剤の放出性にも劣る。化学的架橋が施されていないポリマーから構成される粘着剤は、粘着性と柔軟性のバランスが悪い。従って、この粘着剤から得られる貼付剤を人体に貼付した後、これを剥離する際には、粘着剤が糸状となる引き現象が見られる。また、貼付剤の剥離後には、人体の皮膚に粘着剤が残留し、汚れとなる。粘着剤の凝集現象も著しく、粘着力は測定できない。

（発明の効果）

本発明は、このように粘着剤のガラス転移温度(T_g)が-71°C以下であるため、多量の薬剤が溶解され得、そして薬剤の放出性も高い。しかも、この粘着剤は、皮膚への馴染みが良好であり、付着性に優れる。また、この粘着剤は、ポリマーの少なくとも一部に架橋が施されているため、粘着性と柔軟性のバランスに優れている。従って、この粘着剤から得られる貼付剤を用いれば、効率が高まるために薬剤の利用効率が増大する。1つの粘着剤に多量の薬剤が含まれ得るため、経済的で

もある。さらに、この粘着剤を含有する貼付剤を人体の皮膚に貼付しても、粘着剤の滲み出しや貼付剤のずれが少ない。貼付剤の“浮き”や“剥がれ”も見られない。皮膚を伸びчивらしても、貼付剤がずれることもない。貼付剤を皮膚から剥離する際には、人体は苦痛を感じない。貼付剤の剥離後に、粘着剤が皮膚に残留することもない。従って、この貼付剤によれば、患者は、痛みや不快感を感じることがなくなる。粘着剤のTg値と、ポリマーの化学的架橋密度とを組合せることにより、粘着剤の素材として用いられる物質の選択範囲も広げられる。

以上

出願人 潤水化学工業株式会社

代理人 廣田 雄

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.